

54 Immunologie

D. Beck, D. Kettler

Weitere Informationen zum Thema dieses Kapitels sind in folgenden Kapiteln zu finden: 4–8, 11, 40, 45, 50.

Infektionen und metastatische Tumorstreue nach Operationen sind häufig auftretende Komplikationen, die nur z.T. dem durchgeführten Eingriff oder der zugrundeliegenden Erkrankung anzulasten sind. In vielen Fällen liegt eine Schwächung der Immunabwehr vor, die sich durch erhöhte Infektionsgefährdung und verstärktes postoperatives Tumorwachstum auswirkt. Hier stellt sich die Frage, ob nicht ein Teil dieser Komplikationen vermeidbar ist, und zwar vermeidbar in dem Sinn, daß potentiell schädliche Maßnahmen durch günstigere ersetzt werden könnten. Die zunehmende Häufigkeit von nosokomialen Septikämien, in die eine beträchtliche Zahl postoperativ erworbener Infektionen einmündet, spricht eine deutliche Sprache.

Die Tragweite dieses Problems spiegelt auch ein Bericht aus Großbritannien wider, wonach 3% aller Akutbetten im Jahre 1960 von Patienten mit septischen Erkrankungen belegt waren [30]. In der Untersuchung einer westdeutschen Universitätsklinik wird davon ausgegangen, daß ca. 5% aller stationären Patienten eine Infektion im Krankenhaus erwerben [9].

Als wichtigste Einzelfaktoren in der Pathogenese der perioperativen Immunsuppression sind chirurgisches Trauma, perioperativer Streß, Anästhesie und individueller Immunstatus des Patienten zu nennen.

Bereits um die Jahrhundertwende kam der Verdacht auf, daß Anästhetika das Immunsystem beeinträchtigen könnten. 1899 beschrieb Chadbourne eine durch Ätheranästhesie hervorgerufene Leukozytose [5]. 1903 wurde von Snell [56] die Beobachtung mitgeteilt, daß die Letalität einer experimentellen Milzbrandinfektion von Guinea-Schweinen unter dem Einfluß verschiedener Anästhetika anstieg. Die Bedeutung dieser Faktoren im einzelnen zu kennen erscheint deshalb wichtig, weil für immer mehr alte und multimorbide Menschen chirurgische Maßnahmen in Frage kommen, und zwar in Fällen, in denen vor Jahren noch auf Inope-

rität erkannt worden wäre. Auch für die zunehmende Zahl immunsupprimierter Patienten nach Transplantationen oder mit angeborenen bzw. erworbenen Immundefekten sind diese Zusammenhänge von Bedeutung.

Verbesserte Maßnahmen der Prophylaxe und immunologisch weniger schädigende Verfahren sind eine wesentliche Voraussetzung für zukünftige Fortschritte in dieser Richtung. Der Anästhesist muß daher nachteilige Folgen der anästhesiologischen Verfahren kennen, um im Einzelfall das schonendste anzuwenden zu können.

Infektionsentstehung

Im Zentrum der Kausalkette steht der schwer erkrankte oder verunfallte Patient, dessen schon reduzierte Regulationsfunktionen durch ein operatives Trauma mit den dazu notwendigen anästhesiologischen Maßnahmen beeinträchtigt werden. Für viele Patienten, die mit vorbestehenden Immunstörungen operiert werden, stellt die Anwendung möglicherweise immunsupprimierender Medikamente eine zusätzliche Gefährdung dar.

Viele maligne Erkrankungen führen zu selektiven oder kombinierten Störungen des Immunsystems, die Infektionskrankheit Aids ruft Defekte an zentralen Stellen – insbesondere des zellulären Systems – hervor.

Folgende Einteilung der Immundefekte ist gebräuchlich:

- 1) angeborene Immundefekte, z.B. Bruton-Agammaglobulinämie, DiGeorge-Syndrom (Thymushypoplasie), C3-Defizienz, X-chromosomale Agammaglobulinämie;
- 2) Stoffwechselstörungen, z.B. Urämie, Diabetes mellitus, Leberzirrhose;
- 3) Hypoalimentation, Proteinmangelzustände, Hypovitaminosen;
- 4) Autoimmunerkrankungen, z.B. LED, rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis; autoimmunhämolytische Anämie, perniziöse Anämie, Diabetes mellitus Typ I;

Tabelle 1. Die häufigsten Erreger bei einigen Erkrankungen mit Immundefekten

Erkrankung	Immundefekt	Bakterien	Pilze	Parasiten	Viren
Akute Leukämie	PMN	Streptokokken, Staphylokokken	Candida		
Chronische lymphatische Leukämie	B-Zellen	E. coli Klebsiellen			
M. Hodgkin	Zelluläres Immunsystem	Listeria mono- cytogenes, Salmonellen	Cryptococcus neoformans Candida albicans	Pneumocystis carinii ^a , Toxoplasma gondii	Herpes simplex, Varicella, Zoster
Plasmozytom	Humorales Immunsystem	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae		Pneumocystis carinii ^a	
Aids	Zelluläres Immunsystem	Mycobacterium avium	Candida, Cryptococcus	Pneumocystis carinii ^a	Zytomegalie- virus

^a *Pneumocystis carinii* wurde bisher als eine Protozoenspezies angesehen. Vor kurzem haben DNS-Sequenzanalysen Anhaltspunkte für eine nähere Verwandtschaft mit Pilzen ergeben, obwohl sich der Erreger nicht auf Pilznährböden anzüchten läßt und Antiprotozoenmedikamente wirksam sind, nicht jedoch Fungistatika.

- 5) Infektionskrankheiten, Zytomegalievirus-(CMV)-Infektion, Hepatitis-B-Infektion, HIV-Infektion, erworbenes Immundefektsyndrom (Aids);
- 6) neoplastische Erkrankungen, Plasmozytom, M. Hodgkin;
- 7) granulombildende Erkrankungen mit immunologischen Defekten, z. B. Sarkoidose, M. Crohn;
- 8) Immundefekt unter Therapie mit Zytostatika oder immunsuppressiver Therapie;

Die am häufigsten anzutreffenden Erreger bei einigen Erkrankungen mit Immundefekten zeigt Tabelle 1.

Die gravierendste Komplikation einer Infektion ist die Sepsis, deren Letalität trotz großer Anstrengungen der Intensivmedizin in den letzten Jahrzehnten kaum gesenkt werden konnte und immer noch bei ca. 80% liegt (vgl. Abb. 1).

In dieser Abfolge zur Sepsis kann in der ersten Stufe – der Infektion – am erfolgreichsten eingegriffen werden.

Metastasierung

Das Hauptproblem im Verlauf der meisten Krebserkrankungen ist die Metastasierung, das Abwandern von Tumorzellen über das Blut- und das Lymphsystem in andere Teile des Körpers, in denen die Zellen zu Tochtergeschwülsten heranwachsen. Eine metastasierende Zelle löst sich von ihrem Muttertumor ab, durchdringt die Bindegewebsmatrix zwischen dem Gewebe und bricht in die Wand eines Blutgefäßes ein. Danach muß die Passage im Blut-

strom trotz vielfältiger feindlicher Zellen der Immunabwehr überstanden werden. Tumorzellen verändern üblicherweise ihre MHC-Proteine (s. unten) der Zelloberfläche und werden daher von Immunzellen als fremd erkannt. An einer günstigen Stelle mit guten Vermehrungsbedingungen verläßt die Zelle nun das Gefäß, um sich im Gewebe festzusetzen und das Wachstum neuer Blutgefäße zu veranlassen, die den heranwachsenden Tumor versorgen. Auch hier ist die sich neu etablierende Metastase noch keinesfalls sicher vor immunologischer Vernichtung durch sog. Killerzellen. Jeder dieser Schritte wird von einem anderen molekula-

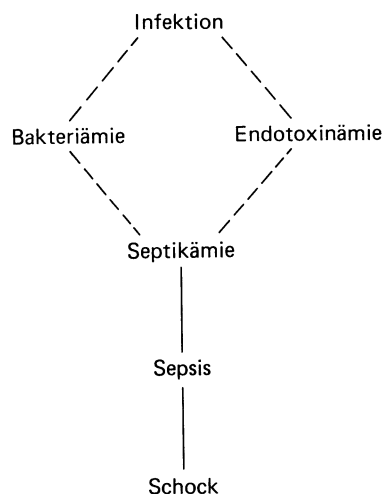


Abb. 1. Verlauf von der Infektion bis zur Sepsis und zum Schock

ren System der Tumorzelle kontrolliert, und jeder Schritt ist auch von den verschiedenen Abwehrkomponenten störbar. Es ist daher wichtig, daß möglichst keine Maßnahmen oder Pharmaka zur Anwendung kommen, die die Abwehrleistungen verschlechtern und daher eine Metastasierung fördern würden.

Das Immunsystem und seine Komponenten

Die folgende zusammenfassende Darstellung der normalen Funktion des Immunsystems ist Voraussetzung für die sich anschließende Beschreibung der Dysfunktionen und der pharmakologischen Einflüsse.

Alle Zellen und Organe des menschlichen Abwehrsystems zusammengenommen, wiegen mit ihrem gesamten Parenchym etwa 1500 g.

Infolge der ständigen Zellmauserung und des hochaktiven Proteinstoffwechsels muß täglich fast 1% dieses Gewebes als hochspezialisiertes Protein synthetisiert werden.

Als Multiorgansystem, in dem die Unterscheidungsmechanismen zwischen „eigen“ und „fremd“ zusammenlaufen, erkennt das Immunsystem körperfremde Zellen oder Moleküle und reagiert entsprechend seiner erlernten Fähigkeiten auf die Bedrohung der körperlichen Integrität.

Auch entartete Körperzellen können als fremd erkannt werden, da sich deren Zelloberflächenrezeptoren verändern. Die wichtigsten Organe des Immunsystems sind Thymus, Knochenmark, Milz, Lymphknoten, Tonsillen und Peyer-Plaques.

Ein weiteres immunologisches Organ ist der Ductus thoracicus. Dieser nimmt die Lymphe von den unpaaren Bauchorganen (Pfortadergebiet), dem Becken, den unteren Gliedmaßen und den paarigen Bauchorganen (Stromgebiet der V. cava inferior) auf und drainiert sie im linken Angulus venosus in das Venensystem. Der Ductus thoracicus transportiert insbesondere T-Lymphozyten.

Antigen- und Rezeptorbegriff

Antigene sind als fremd erkannte Substanzen, die eine Immunantwort des Wirtsorganismus auslösen können. Seit langem ist bekannt, daß ein aufwendiger Mechanismus für die immunologische Selbsterkenntnis sorgt. Jede Zelle eines Individuums hat mindestens einen Oberflächenrezeptor, der sie als diesem Organismus zugehörig ausweist. Je ähnlicher dieses „Ausweisprotein“ bei verschiedenen Individuen ausfällt,

desto größer ist auch deren feingewebliche Übereinstimmung. Da dieses Protein die Gewebeverträglichkeit bestimmt, werden die Gene, die das Protein kodieren, „Haupthistokompatibilitätskomplex“ („major histocompatibility complex“ – MHC) genannt. Die zugehörigen Eiweiße heißen entsprechend MHC-Proteine. Sie sind für die Gewebeverträglichkeit von Transplantaten entscheidend.

Nach erfolgter Überwindung der anatomischen und physiologischen Barrieren dringen sie in den Organismus ein und lösen nach Kontakt mit immunkompetenten Strukturen die Abwehrreaktionen aus.

Das Erkennen geschieht derart, daß das Antigen einerseits kein „passendes“ MHC-Protein an seiner Oberfläche zeigt und als fremd erscheint. Andererseits stimmen kleine Oberflächenteilstücke des Antigens – sog. Epitope – exakt mit einem Antikörper oder einem Lymphozytenrezeptor überein. Bei dieser spezifischen Bindung entsprechen sich die Konfigurationen von Antigen einerseits und Antikörper bzw. Lymphozytenrezeptor andererseits wie Teile eines Puzzles, so daß über geringe räumliche Distanzen chemische Bindungen (Van-der-Waals-Kräfte) wirksam werden.

Rezeptoren sind zur spezifischen Bindung befähigte Makromoleküle an Zellmembranen, deren Struktur den löslichen Antikörpern entspricht. Nach erfolgter Rezeptorbindung werden bestimmte physiologische Zellreaktionen ausgelöst. Die Erreger von Infektionskrankheiten wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten sind heterologe Antigene.

Eine allogene Antigenwirkung kann von transplantierten Organen oder transfundiertem Blut der gleichen Spezies ausgehen. Autoimmunerkrankungen werden durch autologe Antigene verursacht, gegen die Autoantikörper oder T-Lymphozyten gebildet werden. Die immunogene Reaktion richtet sich hierbei gegen Bestandteile des gleichen Individuums, z. B. gegen Spermien oder Thyreoglobulin.

Das klinische Korrelat der immunologischen Auseinandersetzung zwischen Wirt und Erreger ist die Infektionskrankheit. Ihr Ausgang hängt sowohl von Art und Menge des Erregers auch von zahlreichen Umgebungsbedingungen ab. Dazu gehören u. a. genetische Voraussetzungen, Alter, Geschlecht, körperliche und seelische Gesundheit, Ernährung, Hygiene und Interferenz mit Medikamenten.

Abbildung 2 zeigt eine vereinfachte Darstellung der Abwehrmechanismen und ihre Einbindung in das immunologische Netzwerk.

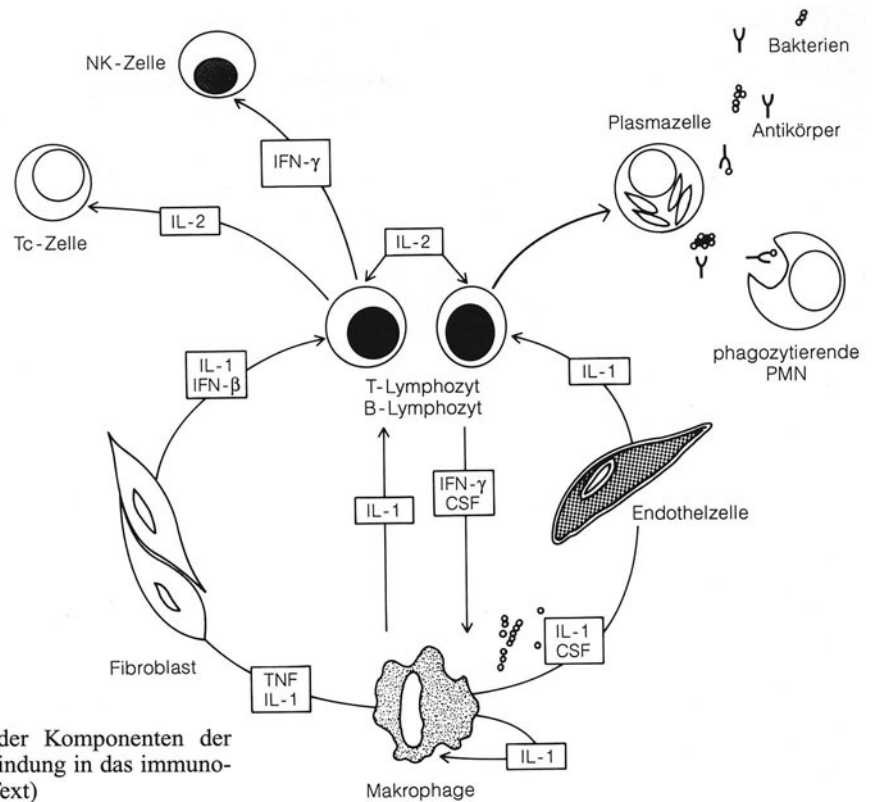


Abb. 2. Vereinfachte Darstellung der Komponenten der Abwehrmechanismen und ihre Einbindung in das immunologische Netzwerk (Erklärungen s. Text)

Formen der Abwehr

Natürliche Resistenz

Der natürlichen Resistenz werden anatomische Gegebenheiten sowie zelluläre und nichtzelluläre Abwehrmechanismen zugerechnet. Sie ist angeboren und stellt den ersten Verteidigungswall gegen potentielle Krankheitserreger dar. Sie bewältigt die Mehrzahl aller Abwehrleistungen und bedarf keines vorangegangenen Antigenkontaktes.

Mikroorganismen außerhalb des Körpers werden durch intakte Körperoberflächen (Haut, Schleimhäute) und deren Sekretionsprodukte an der Invasion gehindert.

Die Clearancefähigkeiten des Respirationstrakts, wie Mukoziliarbewegung, Husten und Niesen, stellen einen weiteren Schutz im Sinn einer ersten immunologischen Barriere dar. Entsprechend trägt die Magensäure zur Keimabtötung bei, und die symbiotische Bakterienflora des Kolons reduziert das Wachstum von eingedrungenen vitalen Krankheitserregern.

Die Stimulation der unspezifischen Abwehr läuft unter dem klinischen Bild der lokalen Entzündung ab. Die Kapillarpermeabilität wird gesteigert, und die Kaskaden der Komplementaktivierung

sowie der Prostaglandinsynthese werden aktiviert. Substanzen zur Anlockung der verschiedensten Abwehrzellen, sog. Chemotaxine, werden sezerniert. Die nun einsetzende Hyperämie stellt mit dem Blutstrom eine große Zahl von Phagozyten und Lymphozyten am Ort der Entzündung zur Verfügung.

Daraus geht hervor, daß einerseits zelluläre Abwehrvorgänge wirksam werden und andererseits Abwehrleistungen über im Blut gelöste Substanzen, z.B. Plasmaproteine, stattfinden. Letztere werden der humoralen [humor (lat.): Körperflüssigkeit] Abwehr zugerechnet.

Komponenten der humoralen natürlichen Resistenz

Lysozym ist ein eiweißspaltendes Enzym, das in den meisten Geweben, Körperflüssigkeiten und in Phagozyten vorkommt. Es kann die Muraminbindung in Bakterienzellwänden hydrolysieren.

Komplementsystem

Etwa 4% aller Plasmaproteine werden dem Komplementsystem (Tabelle 2) zugerechnet, einem biologischen Prinzip, das unterstützend und ergänzend

Tabelle 2. Das Komplementsystem

Faktor	Wirkung
C3a	Anaphylatoxische Wirkung
C3b	Opsonisation, Immunadhärenz
C4a	Wie C3a (es wird Rezeptoridentität angenommen)
C4b	Virusneutralisation
C5a	Anaphylatoxische Wirkung, Chemotaxis, Degranulation (Freisetzung von Phagosomeninhalt) aus PMN und MPS-Zellen, Aktivierung von PMN und MPS-Zellen, Sekretion von IL-1

bei zahlreichen biochemischen Abläufen mitwirkt. Es besteht aus 18 bisher bekannten Einzelfaktoren, die – vergleichbar dem Gerinnungssystem – in einem kaskadenförmigen Ablauf aktiviert werden. Diese Aktivierung läuft ortsgebunden an Membranen oder größeren Immunkomplexen ab.

Die biologischen Wirkungen zielen auf eine gesteigerte Durchblutung zur Heranführung von Entzündungszellen und -mediatoren an den Ort des entzündlichen Geschehens ab. Die Komplementaktivierung soll entscheidend an der Pathogenese des septischen Schocks beteiligt sein. Welche Rolle sie dabei im einzelnen spielt, ist immer noch unklar, da die vasodilatationsbedingte Hypotension kein alleiniger Effekt aktivierter Komplementbestandteile zu sein scheint [57].

Phagozyten – Träger der zellulären unspezifischen Abwehr

In der Literatur sind die phagozytierenden Zellen mit vielfältigen Bezeichnungen versehen, was zur Begriffsverwirrung führt. Hier sei folgende vereinheitlichende Nomenklatur vorangestellt:

Mikrophagen entsprechen den bekannten neutrophilen Granulozyten, im folgenden in Anlehnung an das internationale Schrifttum polymorphkernige neutrophile Leukozyten oder PMN genannt.

Der PMN-Pool in Blut und Gewebe enthält nur ca. 5% der im Knochenmark vorrätigen Zellen, bei Bedarf können größere Mengen rasch aus dem Mark des Gesunden mobilisiert werden.

Die Makrophagen sind keine einheitliche Zellspesies, sondern der Sammelbegriff für eine Population, die auch als mononukleäres Phagozytensystem (MPS) bezeichnet wird. Dazu gehören primär die im Blutstrom mobilen Monozyten, die innerhalb der Zirkulation vielfältige Abwehraufgaben erfüllen. Nach einer durchschnittlichen Dauer von nur 2 Tagen wandern sie auf bestimmte Reize

hin aus dem Gefäßlumen durch Lücken im Kapillarendothel in die Gewebe hinein, um sich dort weiter zu den sessilen gewebständigen Zellen des RHS zu differenzieren. Sie verbleiben dort für viele Monate als Histiozyten des Bindegewebes, Alveolarmakrophagen der Lunge, Kupfer-Sternzellen der Leber, als Makrophagen im Knochenmark und in den Lymphknoten, als Osteoklasten im Knochenmark, als Peritonealmakrophagen der serösen Häute, als Phagozyten der Darmwand, als Mikroglia des ZNS und als Langerhans-Zellen der Epidermis. Ihre wichtigste Aufgabe ist die Erkennung, Verarbeitung und Präsentation von Antigenen. Nach Phagozytose und Spaltung durch Lysozym (Antigenprocessing) werden kleine Antigenbruchstücke auf die Zelloberfläche zusammen mit MHC-Proteinen exprimiert (Antigenpräsentation). Auf diese Weise wird das Antigen den übrigen Abwehrkomponenten sozusagen mundgerecht präsentiert. Die Phagozyten werden daher auch als antigenpräsentierende Zellen bezeichnet. Dieser Vorgang der Antigenaufbereitung ist möglicherweise der entscheidende Startermechanismus der Immunabwehr.

Paradoxerweise haben sich einige Krankheitserreger die Zellen des mononukleären Phagozytensystems als bevorzugten Lebensraum ausgesucht. Mikroben dringen z.B. in Monozyten ein und benutzen die Zellen in dieser Weise als Trojanische Pferde, indem sie innerhalb der Netzstruktur des Monozyten-Makrophagen-Systems die entlegensten Winkel menschlicher Gewebe erreichen [48]. Erst durch Aktivierung der MPS-Zellen werden intrazelluläre Keimverdauungsmechanismen wirksam, die die Eliminierung der Mikroben bewirken. Mykobakterien – die Erreger der Tuberkulose – sowie Lentiviren und Retroviren – u. a. HIV-Viren – breiten sich auf diese Weise mit Hilfe von Abwehrzellen im Wirtsorganismus aus.

Nach Aufnahme von Antigen sezernieren die Makrophagen mehr als 100 verschiedene Faktoren, darunter Zytokine wie IL-1, Interferon- α und TNF, außerdem Proteasen und Prostaglandine. Einige Sekretionsprodukte üben stimulierende Einflüsse auf T-Lymphozyten (IL-1, Interferon- α), andere auf Granulozyten (CSF) aus (Abb. 3). Makrophagen werden ihrerseits auch durch Peptidhormone anderer Zellen beeinflusst, sog. Lymphokine, die sie u.a. zur Eliminierung ihrer intrazellulären Nutznießer anregen, was unter Granulombildung erregerabhängig unterschiedlich gut gelingt. Diese Lymphokine haben Mittlerfunktion und dienen der Vernetzung und Regulation der Immunvorgänge untereinander. Das wichtigste makrophagenwirksame Lymphokin ist der Makrophagen-aktivierende-Faktor (MAF) aus T-Helfer-

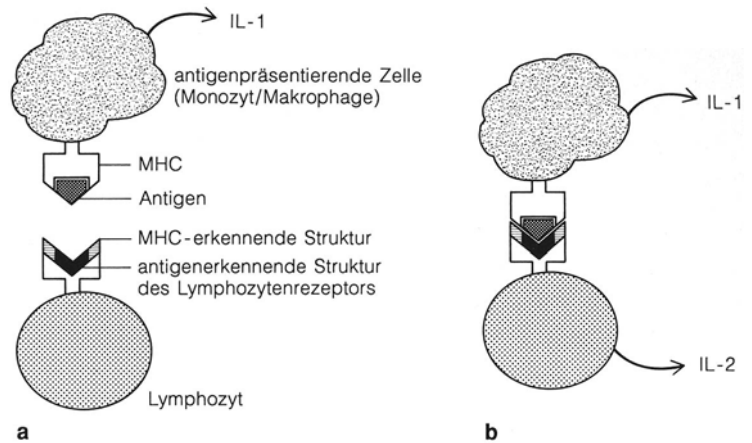


Abb. 3. a Vorgang der Antigenpräsentation durch einen Makrophagen, der zur Stimulation anderer Zellen IL-1 sezerniert. b Nach Antigen-Rezeptor-Bindung – hier unterstützt durch Bindung an das MHC-Protein – sezerniert der Lymphozyt IL-2

Zellen, der möglicherweise identisch mit Interferon- γ ist (s. unten).

In einer „Nebenreaktion“ werden ungesättigte Fettsäuren aus Zellmembranmaterial zu Prostaglandinen verarbeitet, die als starke Entzündungsmediatoren wirken. Im Ablauf der Phagozytose werden folgende 4 Einzelschritte unterschieden:

- 1) Die Chemotaxis ist die zielgerichtete Bewegung von Phagozyten auf einen Entzündungsherd hin. Diese Zellwanderung geschieht mittels kontraktiler Mikrofilamente im Zytoplasma. Unter dem Einfluß chemotaktischer Faktoren findet diese Bewegung entlang dem Konzentrationsgefälle auf das Zentrum der Entzündung hin statt. Als Chemotaxin wirkt C5a – ein Proteinfragment des Komplementsystems.
- 2) Nach Ankunft des Phagozyten an dem Ort der immunologischen Auseinandersetzung folgt die Anlagerung an die Mikroben – die Keimadhärenz. Dies wird durch die Opsonisation erleichtert (griech.: opsonen = schmackhaft machen), wobei sich Antikörper (IgG) oder Komplement (C3a) mittels spezifischer Rezeptoren an die Phagozyten binden.
- 3) Die Phagozytose im engeren Sinn ist der Vorgang der Einverleibung des Mikroorganismus durch Umfließen mit Plasmamembran. Daraufhin wird das Phagosom ausgebildet, ein zum Zytoplasma der Zelle hin membranumgebener Raum.
- 4) Die Keimdigestion oder Verdauung geschieht in 2 Schritten. Zunächst werden die Mikroben mittels aktiver O₂-Verbindungen, u.a. H₂O₂ und OH· (Hydroxylradikal), abgetötet. Danach findet ihre Verdauung durch lysosomale Enzyme statt. Diese Vorgänge der Mikrobenabtötung laufen zum Schutz der Phagozyten innerhalb des Phagosoms ab.

Die Bildung der obengenannten freien Radikale geschieht in einem kalziumabhängigen Syntheseschritt. Werden sie extrazellulär freigesetzt, wirken sie zytotoxisch. Ihre deletären Wirkungen entfalten sie in Arealen reduzierter Durchblutung. So sollen sie eine Hauptrolle in der Pathogenese verschiedener Organschäden spielen, wie sie in der Lunge beim ARDS oder im Gehirn nach Ischämien auftreten. Vor diesem Hintergrund werden Kalziumantagonisten in der Postreanimationsphase und in der Intensivtherapie diskutiert [46].

Erworbene oder spezifische Immunität

Nach Überwinden der unspezifischen Abwehr wird das erworbene Immunsystem auf den Plan gerufen, welches antigenspezifisch ist und einen vorherigen Antigenkontakt voraussetzt.

Zelluläre spezifische Abwehr – Lymphozyten

Die Lymphozyten sitzen an zentraler Stelle im Netzwerk der Immunreaktionen. Zwar wird der erste Kontakt mit einem Antigen von antigenpräsentierenden Zellen (s. oben) und nicht von Lymphozyten wahrgenommen, doch laufen bei diesen die verschiedenen Fäden der humoralen und zellulären, der spezifischen und der unspezifischen Abwehr zusammen.

Alle Lymphozyten haben an ihrer Zelloberfläche Rezeptoren ausgebildet, die in Form und Ladung paßgenau den jeweiligen Antigenen entsprechen. Jeder Lymphozyt trägt nur die Rezeptoren einer einzigen Spezifität. Damit das Immunsystem ein großes Spektrum pathogener Organismen erkennen kann, benötigt es sehr viele verschiedene Rezeptoren und damit verschiedene Lymphozyten. Die frühere Annahme, Rezeptoren würden als Abdruck eines Antigenbestandteils erst nach Auftauchen des

Antigens im Organismus hergestellt, erwies sich als irrig. Tatsächlich sind diese verschiedenen Rezeptoren im Organismus ständig vorhanden, erzeugt über genetische Rekombinationen in den sich differenzierenden Stammzellen. Nicht alle so entstandenen Rezeptoren erweisen sich als gleichermaßen nützlich. Im Rahmen einer „Evolution im Kleinen“ eliminiert das Immunsystem mit der Zeit unnütze Rezeptoren, die nie in einen Antigenkontakt geraten sind, und präferiert Zellen, deren Rezeptoren zufällig am besten zu einem eindringenden Erreger „passen“: sie teilen und vermehren sich rascher und überwuchern die anderen Lymphozyten in ihrem Umfeld (Prinzip der klonalen Selektion [4]).

Lymphozyten machen etwa 30% der zirkulierenden Leukozyten aus. Ihre Vorläufer, die multipotenten Stammzellen im Knochenmark, haben die Fähigkeit, sich in Zellen der lymphozytären, myelozytären, erythrozytären und megakaryozytären Reihe zu differenzieren. So entstammen alle Lymphozyten dem Knochenmark. Entsprechend den Stationen ihrer weiteren Entwicklung heißen sie T-Lymphozyten (thymusgeprägt) oder B-Lymphozyten (von „bone marrow“, ehemals Äquivalent der Bursa fabricii). Morphologisch sind beide Populationen identisch. Eine Unterscheidung ist durch den Nachweis unterschiedlicher Oberflächenrezeptoren möglich. Rezeptoridentische T- oder B-Lymphozyten entspringen immer dem gleichen Zellklon.

Ähnlich wie die Immunglobuline besteht der Lymphozytenzellrezeptor aus konstanten und variablen Bereichen. An den konstanten Bezirken werden je nach Lymphozytensubpopulation unterschiedliche Rezeptoren ausgebildet, an Hand derer die Subpopulationen mittels monoklonaler Antikörper unterschieden und – entsprechend einer internationalen Nomenklatur – als „cluster of differentiation (CD)“ bezeichnet werden.

Lymphozytensubpopulationen

Tabelle 3 enthält eine Auflistung der verschiedenen Subpopulationen

T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten sind eine heterogener Zellpopulationen mit unterschiedlichen Funktionen. Im

peripheren Blut machen sie 70% der Lymphozyten aus und haben eine lange Lebensdauer von mehreren Jahren. Während sie morphologisch einheitlich sind, werden funktionelle Unterklassen durch unterschiedliche Oberflächenrezeptoren differenziert. Die frühe Entwicklung und Rezeptorausbildung im Rahmen der klonalen Selektion ist nicht antigengesteuert, wohl aber die nachfolgende Differenzierung von T-Zellen in Helferzellen, Suppressorzellen, zytotoxische Zellen und Gedächtniszellen. T-Lymphozyten kooperieren mit allen übrigen Immunstrukturen und regulieren die Immunantwort, indem sie Abwehrprozesse verstärken (T-Helferzellen) oder abmildern (T-Suppressorzellen). Diese regulatorischen Effekte werden durch die schon angesprochenen Lymphokine vermittelt. Das Verhältnis von Helfer- zu Suppressorzellen liegt bei 2 zu 1. Bevorzugte Ziele der T-Zellen sind Viren, Pilze und neoplastische Zellen.

Möglicherweise führen sie auch – unterstützt durch B-Zellen – die Tumorzellabwehr durch.

T-Helferzellen (T4- oder CD4-Lymphozyten)

Für die verschiedenen Wechselwirkungen zwischen T- und B-Zellen sind unterschiedliche Helferzellen verantwortlich. Einige fördern nach der Antigenpräsentation durch Makrophagen die Metamorphose der B-Zellen in Plasmazellen und leiten dadurch die Antikörperproduktion ein. Die Plasmazellen bilden anfangs nur Antikörper vom IgM-Typ, später wird durch den Einfluß anderer Helferzellen auf die IgG-Produktion umgeschaltet. Wieder andere Untergruppen der Helferzellen sind für T-Zellwechselwirkungen untereinander (Induktion von Suppressorzellen, Stimulation von Tc-Zellen) sowie für die Wirkung auf Makrophagen verantwortlich.

Im Rahmen des allergischen Geschehens lösen sie die zellvermittelte Reaktion und damit auch die Transplantatabstoßung aus (Hypersensitivitätsreaktion Typ IV nach Coombs und Gell).

T-Suppressorzellen (T8- oder CD8-Lymphozyten)

Die T-Suppressorzellensubpopulation schwächt die Antikörperproduktion auf 2fachem Wege. Zum einen werden B-zellenunterstützende Helferzellen

Tabelle 3. Lymphozytensubpopulationen

T-Lymphozyten		B-Lymphozyten	
T-Helferzellen	K-Zellen		
T-Suppressorzellen	NK-Zellen		
Zytotoxische T-Zellen		Plasmazellen	B-Memoryzellen
T-Memoryzellen			

gehemmt, zum anderen findet eine direkte supprimierende Wirkung auf B-Zellen statt. Des weiteren vermindern die T-Suppressorzellen die zelluläre Immunantwort über einen supprimierenden Einfluß auf zytotoxische Zellen und die Produktion von Lymphokinen. Suppressorzellen spielen eine entscheidende Rolle bei der immunologischen Toleranz, sie unterdrücken autoaggressorische Reaktionen. Ihre Zahl ist bei Autoimmunerkrankungen oft vermindert. Andererseits zeigen manche Immungangelsyndrome eine erhöhte Suppressorzellenaktivität.

Zytotoxische T-Lymphozyten

Zytotoxische T-Lymphozyten, auch Tc-Zellen oder T-Effektorzellen genannt, lysieren durch Zell-Zell-Kontakt virusinfizierte Körperzellen, Tumorzellen und Transplantatzellen.

Die Aktivierung der Tc-Zellen zeigt beispielhaft das Zusammenwirken der verschiedenen immunologischen Systeme.

Im 1. Schritt wird die ruhende Tc-Zelle durch Wechselwirkung des Antigens mit dem Tc-Rezeptor aktiviert. Folge dieser Reaktion ist der Übergang der Zelle von der G_0 - in die G_1 -Phase (Proliferationsphase) des Zellzyklus. Weitere Folge ist die Ausbildung von Rezeptoren für IL-2 an der Zelloberfläche.

Im 2. Schritt ist die Tc-Zelle nach Expression der IL-2-Rezeptoren ausgereift, die weiteren Funktionen werden nur noch durch IL-2 und nicht mehr durch Antigen gesteuert.

Die Konzentration des Antigens geht in diese Steuerung nur noch indirekt durch Wechselwirkungen mit anderen Komponenten und deren IL-2-Exkretion mit ein. Der so entstandene Regelkreis wird wesentlich komplexer beeinflusst als beispielsweise die Regulation vieler Hormone.

Killerzellen

Killer- oder K-Zellen differenzieren sich aus Makrophagen oder Lymphozyten, die nicht den B- oder T-Zellen zuzurechnen sind und daher auch als Nullzellen bezeichnet werden. Hierin liegt der Unterschied zu den Tc-Zellen, die auch Killeraktivität haben (s. oben). Sie sind in der Lage, extrazelluläre Parasiten abzutöten, die sich als zu groß für die Phagozytose erweisen. Um ihre Zielzellen korrekt zu erkennen, sind die K-Zellen darauf angewiesen, daß die Mikroben mit Antikörpern besetzt wurden – im Gegensatz zu den NK-Zellen (s. unten). Erst dann bindet die zytotoxische T-Zelle fest an die Zielzelle und sezerniert ein porenbildendes Protein in deren Zellmembran hinein, welches zur Zytolyse führt [62]. Einige Autoren halten den

Begriff „K-Zellen“ für verwirrend und verstehen unter „K-cell-killing“ eine zellgebundenen Mikrobenabtötung, die aus der Wechselwirkung von Fc-Rezeptoren mit Antikörpern hervorgeht. Die Nomenklatur ist hier noch im Fluß.

Naturkillerzellen

Die Naturkillerzellen (NK-Zellen) sind ebenso wie die vorgenannten K-Zellen morphologisch und receptorspezifisch weder den B- noch den T-Lymphozyten eindeutig zuzuordnen. Sie arbeiten weniger selektiv als K-Zellen und exprimieren keine spezifischen Antigenrezeptoren an ihrer Oberfläche. Sie können daher spontan, ohne Antikörpervermittlung oder vorherige Sensibilisierung, Zielzellen zerstören. Im Rahmen der zellvermittelten Immunität haben sie eine ähnliche Schlüsselposition wie die PMN-Leukozyten im System der unspezifischen Immunabwehr inne und entfalten ihre Wirkung vornehmlich gegen Tumorzellen und virusinfizierte Zellen.

B-Lymphozyten als Träger der humoralen spezifischen Abwehr

Die Hauptaufgabe dieser Zellen ist die Antigenabwehr mittels löslicher Antikörper. Nach Antigenstimulation oder auch unter dem Einfluß von IL-2 (s. unten) differenzieren sie sich über ein B-Blastenstadium zu Plasmazellen. Diese synthetisieren Antikörper, die an ihrem antigenbindenden Fragment strukturell genau dem stimulierenden Antigen entsprechen und daher antigenspezifisch sind (Schlüssel-Schloß-Prinzip). Die Antikörper nähern sich dem Antigen räumlich an, so daß eine Antigenrezeptorbindung (s. oben) zustande kommt.

In erster Linie sind die B-Lymphozyten für die Abwehr bakterieller Erreger sowie für die Tumorzellkontrolle verantwortlich (s. oben). Die Antikörper fördern die Phagozytose von Mikroben durch Mikro- und Makrophagen im Rahmen der Opsonisation. Nach Anheftung an Zelloberflächen werden Zellen untereinander vernetzt und agglutiniert. Darüber hinaus präzipitieren Antikörper lösliche Antigene, neutralisieren bakterielle Toxine und aktivieren das Komplementsystem. Die Lebensspanne von B-Lymphozyten im peripheren Blut ist unterschiedlich. So haben einige eine kurze von ca. 15 Tagen, andere überleben Monate oder Jahre.

Antikörperstruktur

Antikörper sind Glykoproteine mit einem Molekulargewicht zwischen 150 000 und 900 000. Sie gehören überwiegend der γ -Globulinfraction an, stellen jedoch aufgrund von Struktur und Chemie keine einheitliche Population dar. Die Gesamtheit der AK heißt Immunglobuline (Ig).

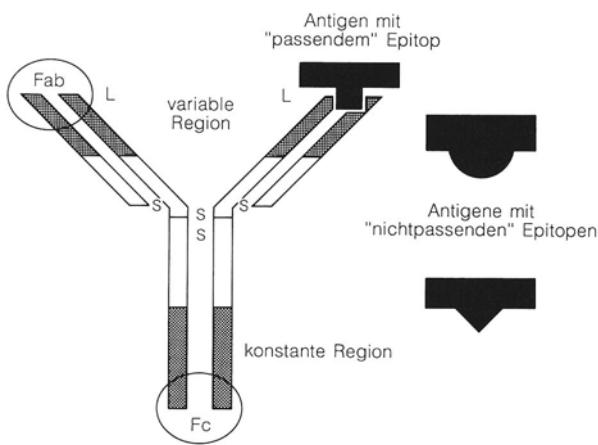


Abb. 4. Das Antikörpermolekül (nähere Erklärung s. Text)

Allen AK liegt eine einheitliche Y-förmige Grundstruktur zugrunde (Abb. 4). Die beiden Arme (Fab: „fragment antigen binding“) sind in der Lage, jeweils ein Antigenmolekül zu binden. Der Fuß wird als Fc („fragment crystallizable“) bezeichnet und erfüllt verschiedene biologische Funktionen wie Komplementbindung und Fixierung der Antikörper an Fc-Rezeptoren von Zellen.

Jedes AK-Molekül ist aus 4 Ketten (2 leichten und 2 schweren Ketten) symmetrisch aufgebaut. Disulfidbrücken stellen die Verbindungen zwischen den Ketten her.

Die AK der Klassen IgG, IgD und IgE kommen nur als Monomere der Y-förmigen 4-Ketten-Grundeinheit vor. IgM ist immer ein Pentamer der Grundeinheit, während IgA sowohl monomer als auch in unterschiedlichen Polymerformen vorkommt. Die Halbwertszeit von Antikörpern beträgt im kürzesten Fall (IgM) 1 Tag, im längsten (IgG) 23 Tage.

Immunologisches Gedächtnis

Teile der B-Zellen differenzieren zu Gedächtniszellen, in denen die Antigenmerkmale der eingedrungenen Mikroben gespeichert sind. Bei einem erneuten Kontakt stehen somit in kürzester Zeit passende Antikörper und spezifische T-Zellen zur Verfügung (Effekt der Boosterung). Hierin liegt auch der Grund, warum bestimmte Infektionskrankheiten nur einmal durchgemacht werden und danach eine Immunität besteht.

Zytokine

Erst in den letzten Jahren wurden zahlreiche Proteine isoliert, die als Mittlersubstanzen Signale von Zelle zu Zelle übertragen. Diese Zytokine sind Sekretionsprodukte verschiedener Zellen sowohl der unspezifischen Abwehr als auch der spezifi-

schen Immunität. Sie verfügen über keine Antigen-spezifität. Aufgrund dieser Eigenschaften nehmen sie eine Zwischenstellung zwischen spezifischer und unspezifischer Abwehr ein.

Zytokine bilden ein molekulares Netzwerk, das alle Komponenten des Immunsystems untereinander verknüpft und somit die verschiedenen Abwehrprozesse aufeinander abstimmt. Einige Autoren bezeichnen sie als Hormone der körpereigenen Abwehr. Ihre Hauptfunktion besteht in der Verstärkung von Abwehrprozessen, indem weitere Zellen aktiviert werden. Sie werden auf einen Sekretionsreiz hin freigesetzt. Bindet ein Antigen an seine komplementäre, rezeptormäßig passende T-Zelle, so ist diese reversible Bindung das Sekretionssignal [10].

Als BRM-Substanz („biological response modifiers“) stellen Zytokine die in der Onkologie z. Z. am häufigsten geprüften Substanzen dar. Nach ihrem Sekretionsort wird zwischen Lymphokinen und Monokinen unterschieden. In manchen Fällen haben Zytokine direkte zirkulatorische Effekte. TNF kann in hoher Dosierung zu Blutdruckabfall, HZV-Abnahme und Schocksituationen führen [13, 29]. Die Mediatoreffekte hängen von ihrer Konzentration im Gewebe ab und davon, ob eine systemische Verbreitung vorliegt.

Wachstumsfaktoren

In höher organisierten Lebewesen finden Reifungs- und Wachstumsprozesse wie Embryonalentwicklung, Zelldifferenzierung, regelrechtes und tumoröses Wachstum unter der Kontrolle von verschiedenen Gewebshormone statt. Interleukine (s.unten) steuern die normalen Zellreifungsvorgänge.

In manchen Tumoren wurden pathologisch hohe Interleukinspiegel und Rezeptoren gefunden.

Darüber hinaus gibt es proliferationshemmende Proteine, sozusagen negative Wachstumsfaktoren. TGF- β – eine derartige Substanz – vermag in vitro die Replikation von Mammakarzinomzellen zu hemmen.

Kolonienstimulierender Faktor

Hinter dem Begriff kolonienstimulierender Faktor (CSF) verbirgt sich eine ganze Population unterschiedlicher Eiweiße mit ähnlichen Aufgaben.

Im Knochenmark sorgen kolonienstimulierende Faktoren zusammen mit Erythropoetin dafür, daß sich aus unreifen Stammzellen die rote und weiße Zelllinie differenziert. Weiterhin stimuliert CSF die Proliferation und Ausreifung von Granulozyten und Makrophagen, der Zellen also, die die erste Auseinandersetzung mit eingedrungenen Mikroorganismen führen.

Die CSF-Proteine stellen z.Z. die am meisten untersuchten Zytokine dar. In klinischen Studien zeichneten sich bei Karzinompatienten vielversprechende therapeutische Ansätze ab [17].

Interferone

Interferone (IFN) sind die bekanntesten und am längsten untersuchten Substanzen dieser Gruppe. Sowohl natürliche als auch gentechnologische Präparationen werden bei bestimmten Indikationen therapeutisch eingesetzt. IFN wurden lange Zeit ausschließlich als Proteine der antiviralen Abwehr angesehen. Als die Kenntnisse über das immunologische Netzwerk zunahm, erkannte man die Interferone als wichtige Partner in diesem System. IFN sind Proteine mit direkter Hemmwirkung auf die Virusreplikation. Sie werden innerhalb Stunden von virusinfizierten Zellen gebildet und verhindern die Infektion mit einem zweiten Virus. Auch können sie als Antwort auf Endotoxinkontakt oder freie DNS gebildet werden. Interferone hemmen das Wachstum von Tumorzellen und aktivieren Makrophagen, NK-Zellen und zytotoxische T-Zellen.

Es werden 3 Klassen von Interferonen unterschieden: IFN- α wird von Makrophagen gebildet, IFN- β von Fibroblasten und IFN- γ – auch Immun-IFN genannt – von T-Lymphozyten.

Die Behandlung der Haarzelleukämie mit IFN- α hat schon Einzug in die klinische Routine gefunden mit z. T. dramatischen Remissionsquoten bis hin zu kompletten Heilungen bei geringen Nebenwirkungen. Weitere Indikationen zum therapeutischen Einsatz von Interferonen befinden sich z.Z. in der klinischen Prüfung.

Interleukine

Interleukin 1 (IL-1) – auch lymphozytenaktivierender Faktor sowie endogenes Pyrogen genannt – wird hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen produziert, von Zellen also, die am Anfang der Abwehrkette stehen. Während der Entzündungsprozesse ist es meistens das erste sezernierte Zytokin. Es beschleunigt die Proliferationsrate von T-Zellen, aktiviert deren Zellmetabolismus und induziert insbesondere die IL-2-Produktion in aktivierten T-Zellen sowie die Expression des IL-2-Rezeptors. Im Rahmen allgemeiner Entzündungsreaktionen bewirkt IL-1 eine Steigerung der Zahl der PMN, es induziert die Sekretion von Akutphasenproteinen und führt zu einer Konzentrationserhöhung von Serumfibrinogen und -kupfer und zu einem Anstieg der Körpertemperatur. Im ZNS nimmt die „langsame Wellenaktivität“, die sedierend und schlafinduzierend wirkt [13], zu.

Interleukin 2 (IL-2) – früher T-Zellwachstumsfaktor genannt – wird von aktivierten T-Helferzellen gebildet. Im einzelnen fördert IL-2 die Proliferation von T-Helfer-, T-Suppressor- und zytotoxischen T-Zellen sowie die Transformation von B-Lymphozyten in Plasmazellen und damit die Antikörperproduktion. Auch führt IL-2 zur Vermehrung unspezifischer zytotoxischer T-Zellen (lymphokinaktivierte Killerzellen, LAK-Zellen), welche Tumorzellen zu lysieren vermögen [32]. In einem neuentwickelten Verfahren werden Lymphozyten aus Tumorgewebe isoliert („tumorfiltrierende Lymphozyten“, TIL), mit IL-2 aktiviert und dem Patienten reinfundiert. Dieses Verfahren soll zur Immuntherapie solider Tumoren angewandt werden.

Tabelle 4 listet die Proteinfaktoren auf, die an Immun- und Wachstumsvorgängen beteiligt sind.

Die Bedeutung allgemeiner perioperativer Faktoren auf das Immunsystem

Trauma und Operation verschlechtern die Immunantwort auf mehreren Ebenen, meßbar im Laborversuch an der Abwehrkompetenz einzelner Parameter, meßbar aber auch an der erhöhten Infektionsrate der Betroffenen [7, 8, 27, 39, 49].

Viele Medikamente alterieren die verschiedensten Bestandteile des Immunsystems in unterschiedlichem Ausmaß, wobei es normalerweise zu einer Verschlechterung der Immunfunktion kommt. Beispielhaft sei hier die Stimulation der Kortisol-synthese erwähnt, die zu einer Abnahme von Zahl und Leistungen verschiedener Abwehrzellen führt. Alle Medikamente und Umstände, die über die Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrindendachse eine Serumkortisolserhöhung nach sich ziehen, wirken entsprechend [38]. Andere Wirkstoffe haben einen direkten medikamentenspezifischen Effekt, so die Zytostatika, bei denen die zytotoxische Wirkung auch das Immunsystem betrifft und als unerwünschte Wirkung in Kauf genommen wird.

Andere Substanzen wie BCG oder Mistelextrakte werden als Immunstimulanzien versucht, ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis steht bisher aus [53].

Die Infektionsentstehung wird nicht zuletzt von seelisch-sozialen Bedingungen mitbestimmt, da die Regulationskreise des Nerven-, Hormon- und Abwehrsystems miteinander in komplexen Wechselwirkungen stehen und zusätzlich äußeren Einflüssen unterliegen [38, 54].

Tabelle 4. Liste von Proteinfaktoren, die an Immun- und Wachstumsvorgängen beteiligt sind

Zytokine	Synonyma	Wirkungen	Produktionsort
Interferone: IFN- α IFN- β IFN- γ	Leukozyten-IFN Fibroblasten-IFN Immun-IFN	Makrophagen-, PMN-Aktivierung NK-Zellenaktivierung T-Lymphozytenaktivierung	Makrophage, Lymphozyt Fibroblast T-Lymphozyt
Tumornekrosefaktor (TNF)	TNF- α , Kachektin	Zytolyse von Zielzellen, Adhärenz von PMN an Endothelien Produktion von O ₂ -Radikalen Aktivierung von Lymphozyten	Makrophage, Endothelzelle, PMN
Lymphotoxin	TNF- β	Zytolyse von Zielzellen	Makrophage
Interleukine: IL-1 α , β	LAF (lymphozytenaktivierender Faktor)	Fieber, allgemeine Immun- und Entzündungsreaktionen, T-Lymphozyten auf T- und B-Lymphozyten	Makrophage, B-Lymphozyt Fibroblast, Endothelzelle
IL-2	T-Zellenwachstumsfaktor	Hämopoese	T-Lymphozyt
IL-3	Multipotenter CSF	Auf B-Lymphozyten	T-Lymphozyt
IL-4	B-zellenstimulierender Faktor 1	Auf B-Lymphozyten	T-Lymphozyt
IL-5	T-zellenersezender Faktor	Auf B-Lymphozyten	T-Lymphozyt
IL-6	B-zellenstimulierender Faktor 2	Auf B-Lymphozyten	T-Lymphozyt, Fibroblast, Endothelzelle
Kolonienstimulierende Faktoren (CSF)	G-CSF GM-CSF M-CSF Erythropoetin	Auf PMN Auf PMN und Makrophagen Auf Makrophagen Erythropoese	Makrophage, Fibroblast, Endothelzelle T-Lymphozyt, Fibroblast, Endothelzelle Fibroblast, Endothelzelle
TGF- β	„transform growth factor“	Zytolyse von Zielzellen	Lymphozyt
Makrophagenaktivierender Faktor	MAF (IFN- γ)	Auf Makrophagen	T-Helferzellen
Migrationsinhibitionsfaktor	MIF	Auf Makrophagen	
Leukozyteninhibitionsfaktor	LIF	Auf Leukozyten	

Da Streß, Angst und Spannungen immunologisch ungünstig sind, sollte eine Prämedikationsvisite den Kontakt der an einer Operation beteiligten Partner, Patient, Operateur und Anästhesist, vermitteln [52].

Wo immer es organisatorisch durchführbar ist, sollte der prämedizierende Arzt auch derjenige sein, der die Anästhesie durchführt. Durch eine präoperative und vorabendliche Medikation mit sedierenden und anxiolytischen Substanzen wird der Effekt des Prämedikationsgesprächs unterstützt. Einer schonenden medikamentösen Prämedikation kommt die Gabe oral zu applizierender Substanzen entgegen. Ziel ist es, den Patienten vor immunologisch ungünstigen Streßhormonspitzen zu bewahren.

Die immunsuppressiven Auswirkungen einer Operation sind direkt proportional zu deren Dauer. Das bedeutet: Je länger Operation und Anästhesie dauern, desto stärker ist die Kompromittierung der Immunabwehr und desto eher muß mit dem Auftreten postoperativer Infektionen, Septikämien u. a. gerechnet werden [11].

Durch Verminderung der Nozizeption im Sinne einer ausreichend tiefen Allgemeinanästhesie oder eines wirksamen Regionalanästhesieverfahrens sollte eine sog. streßfreie Anästhesie angestrebt werden.

Massive intraoperative Blutverluste können nicht in jedem Fall mit Vollelektrolytlösungen oder Plasmaexpandern in geeigneten Mengen ausgeglichen werden, sondern erfordern in einigen Fällen die Transfusion von Blutbestandteilen. Da die übliche homologe Transfusion eine Isoimmunisierung durch die „Transplantation des fremden Organs“ nach sich zieht, sollte sie nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Elektiveingriffen kann sie in fast allen Fällen durch moderne Verfahren der Eigenblutbehandlung ersetzt werden. Die einfachste, in den meisten Fällen ausreichende und ohne große Infrastruktur oder Zeitverlust durchzuführende Methode ist die isovolämische Akuthämodilution, bei der dem Patienten vor der Narkoseeinleitung 1–2 Einheiten „Warmblut“ abgenommen werden, die er in der späten operativen Phase oder postoperativ wieder zurückerhält. Aufwendigere Verfahren der autologen Blutbehandlung sind die maschinelle Autotransfusion, die Eigenplasmapherese sowie die Eigenblutspende, die bei zu erwartenden größeren Blutverlusten in Frage kommen [51]. Ist die Transfusion von homologem Blut unumgänglich, so soll die Gabe von Blutbestandteilen, z. B. Erythrozytenkonzentraten oder Frischplasma, der Transfusion von Vollblut vorgezogen werden. Letztere soll die Sekretion von IL-2 für Tage stören. Koinzidente

Infektionen behindern die Antigenerkennung und -präsentation. Daher sollten Elektiveingriffe nicht während Infektionskrankheiten oder zeitgleich mit Schutzimpfungen erfolgen. Kachexie und Mangelernährung wirken sich durch verminderte Bereitstellung von Energie, Aminosäuren und Purinbausteinen verlangsamt auf enzymatische Prozesse, Zellteilung und Zellfunktion aus.

Anästhesie und ihre immunologischen Auswirkungen

Problematik immunologischer Meßverfahren

Viele Untersuchungen sind so angelegt, daß die zu untersuchenden Komponenten, z. B. Lymphozyten, in einem definierten Medium mit dem einwirkenden Anästhetikum zusammengebracht werden. Dabei liegt das Anästhetikum in einer sinnvollen, auf klinische Verhältnisse übertragbaren Konzentration vor (In-vitro-Versuch). Alternativ werden von Patienten während einer definierten, möglichst gleichförmigen Anästhesie die zu untersuchenden Komponenten isoliert, um daran die spezifischen Untersuchungsverfahren in vitro anzuschließen (In-vivo-/In-vitro-Versuch).

Ein Kardinalproblem der In-vitro-Versuche liegt in der Übertragbarkeit der Laborergebnisse auf die tatsächliche klinische Situation.

Die Versuche sind z. T. derartig empfindlich, daß bei einmaligem Mediumwechsel, z. B. von intravital in die Laborkultur, die beobachteten Effekte kaum reproduzierbar sind.

Ein weiteres Dilemma der In-vivo-Versuche ist das Einwirken der unterschiedlichen operationsimmanenten Einflußgrößen. So stellen beispielsweise Untersuchungen bei Patienten mit Operationen am offenen Herzen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine einen Extremfall dar. Dieses ist sowohl operationstechnisch als auch anästhesiologisch mit maximalem chirurgischen Trauma, Hypothermie, Bluttransfusionen, mechanischen Blutalterationen, physiologischen Entgleisungen und den erforderlichen medikamentösen Gegenregulationen begründet. Somit wird offensichtlich, daß im ungünstigen Fall alle möglichen Faktoren Meßergebnisse verändern und der Anteil des zu untersuchenden anästhetischen Agens kaum zu evaluieren ist.

In obigem Beispiel kann – bei der Vielzahl der Variablen – kein standardisiertes Narkoseregime eingehalten werden. Die erwähnten Störgrößen verändern ihrerseits die Immunitätslage [40].

Anästhesie und PMN

Die zentrale Stellung der Mikrophagen am Beginn der Abwehrkette macht die deletären Auswirkungen bei Störungen ihrer Funktionen verständlich. Bei Tetanuspatienten, die mit 50% N₂O und d-Tubocurarin längerfristig behandelt wurden, stellten sich Knochenmarkdepressionen und Panzytopenien ein. Einige erlagen einer generalisierten Sepsis.

Im Tierversuch führt 75% N₂O in der Einatemluft zu einer Verminderung der Antikörperproduktion [61].

N₂O greift über die Inaktivierung von Vitamin B₁₂ in die DNS-Synthese ein, was sich insbesondere für Gewebe mit hohem Turnover auswirkt.

In Tierversuchen ist die mitosehemmende Wirkung u.a. von Cyclopropan, Barbituraten und Inhalationsanästhetika bewiesen worden. Dabei imponiert im Differentialblutbild eine relative Lymphozytose bei Abnahme der Granulozyten (PMN). Dieses Phänomen erklärt sich dadurch, daß die Lymphopoese mit langsamer Teilungsrates im Vergleich zu den PMN weniger betroffen ist. Die beschriebenen Auswirkungen waren reversibel und traten nur als Folge langdauernder Behandlung mit den erwähnten Anästhetika auf.

Anästhesie und Chemotaxis

Die Migration der Phagozyten (PMN, Monozyten) als erster Akt der Infektionsabwehr wurde von Moudgil et al. in der modifizierten Boyden-Kammer untersucht [30].

Dabei wurde eine dosisabhängige Unterdrückung der chemotaktischen Wanderung durch Lokal-, i.v.- und Inhalationsanästhetika festgestellt.

Die Aktivitätsverminderung trat unter klinischen Konzentrationen besagter Anästhetika auf und war nur von kurzer Dauer. Vermutlich liegt den beobachteten Phänomenen eine Paralyse der zellulären Mikrofilamente zugrunde. Eine weitere Untersuchung dieser Arbeitsgruppe über die Effekte äquipotenter Konzentrationen von Inhalationsanästhetika in Kombination mit 70% N₂O zeigte bei 1 MAC von Isofluran, Enfluran, und Halothan eine Migrationsverlangsamung auf Werte zwischen 42 und 95% der Ausgangsgrößen.

Im Gegensatz dazu ergaben die ebenfalls in vitro durchgeführten Studien von Duncan u. Cullen [11] sowie Nunn et al. [35] keinerlei Einschränkungen der Migration von Leukozyten unter Thiopental und Halothan.

Die untersuchten Anästhetika führen demnach möglicherweise zu einer kurzfristigen, reversiblen Minderung der Phagozytenmigration.

Die Substanzen Diazepam, Ketamin und Thiopental bewirkten eine dosisabhängige Abnahme der Chemotaxis von PMN in vitro. Im Gegensatz dazu hatte Etomidat selbst in überklinischen Konzentrationen keinen negativen Einfluß [22].

Während Morphin zu einer ausgeprägten Behinderung der Chemotaxis führte, wurde dieser Effekt unter Fentanyl nicht beobachtet [27, 54].

Hohe N₂O-Konzentrationen (70–80 Vol.-%) hemmten die spontane und zielgerichtete PMN-Migration stärker als andere Inhalationsnarkotika [57, 58]. Hinsichtlich dieser Substanz gibt es keine widersprüchlichen Ergebnisse.

Anästhesie und Phagozytose

1904 wurde erstmals die Abnahme der Phagozytoseleistung nach einer Allgemeinanästhesie beschrieben [47]. Neuere In-vitro-Studien von Lokal-anästhetika, i.v.-Hypnotika und Prämedikationsdosen zeigten eine zwar statistisch signifikante, jedoch gering ausgeprägte, dosisabhängige Minderung der Phagozytoseleistung. Untersuchungen an Patienten unter Halothan- und N₂O-Experimentalnarkose ohne chirurgischen Eingriff ergaben widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Phagozytoseleistung am Modell der Aufnahme von Latexpartikeln.

Die Oponisationsleistung von Patientenserum unter einer balancierten Anästhesie war nur unwesentlich reduziert. Da keine Infektionen auftraten, wurde auch keine Beeinträchtigung der Phagozytoseleistung angenommen [28].

Während N₂O stark die Chemotaxis behinderte, hatte es keine relevante Wirkung auf die Phagozytose und Mikrobizidie [60].

Anästhesie und Mikrobizidie

Die „Keimverdauung“ ist der anfälligste Schritt im Rahmen der Mikrobenvernichtung durch PMN. Die Bildung der erwähnten hochreaktiven O₂-Radikale ist direkt abhängig von der Membrangängigkeit für Kalziumionen. Diese wiederum wird von den lipophilen membranbindenden Inhalationsnarkotika verändert. Die zur Mikrobizidie notwendigen Oxidationsmechanismen werden mittels Chemilumineszenzverfahren gemessen. Dabei werden die zu untersuchenden PMN mit einem opsonierenden Plasma und bestimmten Bakterienstämmen versetzt. Die Lichtemission durch die nun frei werdenden hochreaktiven O₂-Radikale wird gemessen.

Für Enfluran, Halothan, Althsin und Thiopental konnte eine Suppression gezeigt werden, nicht

jedoch für Isofluran, Methohexital, Morphin, Diazepam und Lidocain [59, 60].

Etomidat führte nur dann zu einer Suppression, wenn die Substanz länger als 50 min in einer klinisch relevanten Konzentration vorlag. Bei den heute ausschließlich durchgeführten Einzelgaben und der kurzen Halbwertszeit werden sich daher keine Nachteile ergeben [16].

Perttilä et al. [40] fanden nach hochdosierten Fentanylgaben in der Herzchirurgie eine Abnahme der intrazellulären Oxidationsmechanismen innerhalb der ersten postoperativen Tage mit einer Restitution nach ca. 6 Tagen.

In einer weiteren Studie fanden die selben Autoren unter balanzierten Anästhesien bei großen intra-abdominellen Eingriffen die PMN-Mikrobizidie gut erhalten und postulierten sogar – im Zusammenhang mit dem Anstieg der Zahl von PMN – insgesamt eine postoperative Zunahme der Mikrobizidie [42].

Weitere Studien zeigten ebenfalls eine eindeutige Unterdrückung der neutrophilen Mikrobizidie durch alle volatilen Anästhetika, am meisten durch Halothan [23, 46].

Anästhesie und Lymphozytenfunktion

Zur Untersuchung der Lymphozytenfunktionen gelangen Methoden zur Anwendung, die die Stimulierbarkeit und Beweglichkeit von Zellen in einem Kulturmedium messen, das ein bestimmtes Antigen oder Mitogen enthält.

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) beschreibt die Fähigkeit des Immunsystems, auf Stimulation seine proliferative Antwort zu steigern. Die in diesem Zusammenhang gebräuchlichsten Mitogene sind Lektine pflanzlicher Herkunft, so das Phythämagglutinin (PHA), das Concanavalin A sowie das Pokeweed Mitogen. Diese Mitogene wirken keineswegs auf alle Lymphozyten stimulierend, sondern spezifisch auf noch nicht genau identifizierte Subpopulationen. So werden T-Zellen mehr von PHA und Concanavalin A beeinflusst, während B-Zellen mehr auf Pokeweed Mitogen reagieren [33].

Eine gleichsam weitverbreitete Untersuchung ist die gemischte Lymphozytenkultur (MLC), bei der sich Lymphozyten genetisch unterschiedlicher Spender wechselseitig stimulieren, dies führt zu einer Steigerung der DNS-Synthese. Da stimulierte Zellen einen höheren Umsatz von DNA-Vorläufern haben, wird eine gesteigerte Einbaurate von ^3H -Thymidin in die DNS der Lymphozyten gemessen.

Die Beurteilung des Effektes einer bestimmten Substanz auf die Lymphozytenproliferation erfolgt

durch den Vergleich der Lymphozytenreagibilität ohne Medikamentenzusatz. Aus dem Quotienten beider Werte wird der Stimulationsindex errechnet. Dieser ist ein anerkannter Parameter für die Immunkompetenz der Lymphozyten.

Im Rosetteninhibitionstest schließlich wird die Fähigkeit der Lymphozyten zur Antigenerkennung untersucht.

Da die eingesetzten Zellen Laborkulturen entstammen und dem Medium das zu untersuchende Pharmakon *in vitro* zugeführt wird, entspricht diese Anordnung einer vollständigen *In-vitro*-Methode. Andererseits werden die Zellen einem Patienten oder Probanden nach durchgeführter Anästhesie entnommen – eine partielle *In-vivo*-Anordnung.

Die Lymphozytenzytotoxizität sowie das T-Helfer (CD4)-T-Suppressor (CD8)-Zellverhältnis werden zur Beurteilung der lymphozytären Immunkompetenz im Rahmen der zellvermittelten Abwehr herangezogen.

Über Halothan als meistverbreitetem Inhalationsanästhetikum wurde schon vor Jahren der Verdacht immunsuppressiver Effekte geäußert; zahlreiche Untersuchungen wurden daher durchgeführt. Nach Halothannarkosen tritt eine Verringerung des T4/T8-Quotienten auf, nicht dagegen in den Kontrollgruppen mit NLA bzw. NLA-PDA-Anästhesie [21].

Unter Halothan und Thiopental waren sowohl die Proliferationseigenschaften als auch die zellvermittelte Zytotoxizität reduziert, nicht jedoch unter Ketamin, Droperidol und Lidocain in klinischen Konzentrationen, jeweils *in vitro* gemessen.

Klinische *In-vivo*-Untersuchungen lieferten unterschiedliche Ergebnisse. In einer Studie hatten Halothan und Enfluran in Experimentalnarkosen an gesunden Freiwilligen keinen Effekt auf die Lymphozytentransformation [12]. Eine weitere Untersuchung zeigte jedoch während einer Halothan/ N_2O -Narkose eine proliferationsvermindernde Wirkung. Ein balanziertes Narkoseregime mit Thiopental/ $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ /Fentanyl/Droperidol/Muskelrelaxans führte zu keiner Beeinträchtigung der Lymphozytenproliferation.

Im Gegensatz dazu zeigten Koenig et al. in einem *In-vivo*-Vergleich von relativ atraumatischen (Augenoperation) mit traumatischem Eingriff (gynäkologische Operation) unter Neuroleptanästhesie eine Beeinträchtigung der Lymphozytenstimulation in beiden Kollektiven. In einem weiteren Teil der Untersuchung führte eine Halothan/ N_2O -Anästhesie nur in Kombination mit dem traumatischem Eingriff zu einer signifikanten Depression der Lymphozytentransformation. In diesem Zusammenhang wurde die Theorie aufgestellt, daß Drope-

ridol und Fentanyl, die beide an Rezeptoren im zentralen Nervensystem binden, in die Interaktion zwischen ZNS und Immunsystem eingreifen, anders als Halothan, das direkt in die Membranfunktion eingreift. Diese Annahme könnte die in vitro gewonnenen Ergebnisse erklären, nach denen nur Halothan die Lymphozytenreaktivität beeinflusst [23].

Obwohl die Mehrzahl der Autoren im direkten Vergleich zwischen Vollnarkose und Regionalverfahren geringere Nachteile des Teilverfahrens beschrieben, teilten jedoch Cullen u. von Belle sowie Ryhanen einander entsprechende immunsupprimierende Effekte beider Verfahren mit [8, 49].

Eine Allgemeinanästhesie zur transurethralen Prostataresektion führte zu signifikant stärkerer Reduktion der Lymphoproliferation als die Spinalanästhesie.

Die Auswirkungen von Midazolam wurden in viro und in vivo im Probandenversuch ohne Operation mittels LTT und Rosetteninhibitionstest untersucht. Hierbei ergab sich kein signifikanter immunsuppressiver Effekt [25].

Schließlich sei noch erwähnt, daß auch der Frage nach Auswirkungen von langfristigen unterschwelligen Dosen nachgegangen wurde. Salo u. Vapaavuori [50] untersuchten die Lymphozytensubpopulationen von Operationspersonal und sahen keine Veränderungen. Pettingale et al. [43] hingegen fanden bei 14 Anästhesistinnen und Anästhesisten sowohl Veränderungen in der Lymphozytenzahl als auch Unterschiede in den Proliferations-eigenschaften. Die PHA-induzierbare Transformation zeigte eine umgekehrte Korrelation mit dem Berufsalter der untersuchten Personen [43]. Möglicherweise nimmt mit zunehmender Expositionszeit die Lymphozytenfunktion ab.

Die perioperative Ventilation wirkt sich auf die Zelldistribution durch Veränderung des Lymphflusses im Ductus thoracicus aus. Erhöhte intrathorakale Drücke bei PEEP-Anwendung verringern den Lymphfluß im Vergleich zu den Verhältnissen unter Spontanatmung [15]. Dies führt zu einem verzögerten Wiedererscheinen der Lymphozyten aus abdominalen Organen.

Anästhesie und Naturkillerzellen

Die Auswirkungen der Anästhesie und großer chirurgischer Eingriffe auf die Aktivität der Naturkillerzellen (NK-Zellen) sind unter Hüftgelenkersatz, Abdominaleingriffen und Operationen am offenen Herzen untersucht worden. Dabei wurden Aktivitätsverluste festgestellt.

Die Aktivität der NK-Zellen gegen eine standardisierte Tumorzelllinie (K 562) wurde in vitro mit

Halothan untersucht. Erst ab einer Konzentration von 4% Halothan im Inkubationsmedium nahm die AK-Aktivität ab [18]. Der Mechanismus der Unterdrückung sowie die klinische Bedeutung sind noch nicht bekannt. Die NK-Aktivität war reduziert unter Sectio caesarea in Vollnarkose, nicht jedoch unter PDA.

In einer Untersuchung von Tønnesen et al. [58] bewirkten kleinere gynäkologische Eingriffe („elective vaginal surgery“) unter Halothan-, Neurolept- und Spinalanästhesie keine signifikante Veränderung der NK-Zytotoxizität während Prämedikation und Operation. Lediglich in der postoperativen Phase fiel die NK-Aktivität vorübergehend in den Gruppen, die mit Allgemeinnarkose (Halothan oder NLA) behandelt worden waren, ab. In der Spinalanästhesiegruppen traten keine Veränderungen auf.

Crozier et al. [6] sahen bei kleineren chirurgischen Eingriffen 6 h nach Etomidatinfusionsanästhesie eine Abnahme der NK-Zellzahl und 20 h nach Methohexitaleinleitung eine Zunahme der Zellen mit IL-2-Rezeptoren. Diese Feststellungen könnten im ersten Fall als passagerer zellulärer Immundefekt, im zweiten Fall als günstige Immunmodulation interpretiert werden.

Welche Rolle das Immunsystem bei der Ausbreitung von Malignomen spielt, ist noch nicht endgültig aufgeklärt. Zahlreiche Autoren sehen die Karzinommetastasierung unter partieller Kontrolle der NK-Zellen. Page et al. [37] untersuchten die metastatische Aussaat eines experimentellen Tumors bei Ratten. Chirurgische Eingriffe, die ohne Analgesie durchgeführt wurden, hatten signifikant zahlreichere metastatische Absiedlungen zur Folge als Operationen unter Morphinanalgesie. Liebeskind et al. [26] machten die Beobachtung, daß Tumoren bei Ratten, denen experimentell Schmerzen zugeführt worden waren, deutlich stärker metastasierten als bei Tieren, deren Experimentalschmerzen mit Morphium suffizient behandelt worden waren. Die Autoren folgerten, daß eine ausreichende postoperative Analgesie auch bei Menschen metastatische Absiedlungen verhindern kann.

Resümee: Allgemeinanästhesien beeinträchtigen die zellvermittelte Immunität in unterschiedlichem Maße. Dieser Effekt ist bei Inhalationsnarkosen stärker ausgeprägt als bei Neuroleptanästhesien. Regionalanästhesieverfahren zeigen keine meßbaren Auswirkungen.

Auswirkungen auf die Antikörperfunktion

Antikörpermangelsyndrome können u.a. durch Mangelernährung, Infektionskrankheiten und konsumierende Erkrankungen bedingt sein. Große

Operationen, Traumen und ausgedehnte Verbrennungen führen zu einem sekundären Antikörpermangel durch Blutverlust, Gewebeuntergang (Proteinverlustimmundefekt) und Blutverdünnungsmaßnahmen ebenso wie Strahlen- und Chemotherapie. Ob es einen direkten, anästhetikabedingten Einfluß gibt, konnte in mehreren Studien mit z. T. widersprüchlichen Ergebnissen nicht eindeutig geklärt werden [14].

Passagere perioperative Immunglobulinsynthesestörungen wirken sich aufgrund der langen biologischen Halbwertszeiten (6–28 Tage) nicht auf die Serumkonzentrationen aus [19].

Klinische Konsequenzen

„Es ist nicht genug zu wissen, man muß auch anwenden“ (Goethe in Wilhelm Meisters Wanderjahre).

Die Zunahme der Kenntnisse im Bereich der Immunologie wächst mit rasanter Geschwindigkeit. Ständig werden neue immunologisch aktive Moleküle und Substanzen entdeckt, wie am Beispiel der vielfältigen Zytokine zu sehen ist. Oft müssen bekannte Tatsachen in neuen Zusammenhängen anders als zuvor interpretiert werden. Die Dynamik der Entwicklung läßt in manchen Bereichen noch keine sicheren Aussagen zu.

Bezüglich der Auswirkungen von anästhesiologischen Prozessen auf das Immunsystem ist zu sagen, daß die Zahl der Untersuchungen noch nicht groß genug ist, um geringergradige Veränderungen quantifizieren zu können.

Andererseits verfügen einige neuere immunologische Meßverfahren nicht über die von den etablierten Verfahren gewohnten Eigenschaften an einfacher Handhabung und Genauigkeit.

Zahlreiche Aussagen sind Interpretationen von Tests an Einzelkomponenten des Immunsystems, die unter experimentellen Bedingungen ermittelt wurden. Hierbei werden Anästhesieeinflüsse in Körperflüssigkeiten unter Laborbedingungen simuliert. Die immunologischen Bestandteile werden außerhalb ihres Netzwerkverbundes untersucht, in den sie physiologischerweise innerhalb vielfältiger Regelkreise eingebunden sind. Somit sind die untersuchten Faktoren von allen Sekundär-, Tertiär- und weiteren Reaktionen des immunologischen Netzes abgekoppelt.

Aussagekräftige klinische Untersuchungen zur Inzidenz von Infektions- und Metastasierungsereignissen nach verschiedenen Anästhesieverfahren konnten bisher wegen zahlreicher unwägbarer Einflußgrößen nicht durchgeführt werden. Darüber hinaus unterliegen immunologische Aktivitäten

– wie viele andere Organfunktionen auch – zeitlichen Veränderungen im Sinne einer zirkadianen Rhythmik. Diese Schwankungen sind eigenständig und unabhängig von endokrinologischen periodischen Abläufen und können zu Fehlinterpretationen von Meßergebnissen führen [1, 55].

Ziel dieses Kapitels ist es aufzuzeigen, daß die Anästhesie keine immunologisch neutrale Disziplin ist und unter Berücksichtigung neuerer Erkenntnisse über Medikamenten- und Verfahrenswirkungen Weichen für die Infekt- und Malignomabwehr gestellt werden können.

Bezüglich der Auswirkungen von Anästhesiemaßnahmen auf die Infektabwehr und metastatische Malignomaussaat ist folgendes festzustellen: Ein zahlenmäßig noch nicht bekannter Patientenanteil, der sich präoperativ am Rande der immunologischen Kompensation befindet, dekompensiert in der Folge des Eingriffs und verstirbt an nicht beherrschbaren Infektionen bzw. an den Folgen einer metastatischen Streuung. Unter Beachtung der bisher bekannten ungünstigen Auswirkungen mancher Operations- und Narkoseregimes könnte diese Zahl reduziert werden. Notwendige Voraussetzung wäre die Erkennung der gefährdeten Patienten, die sich aus folgenden Risikogruppen rekrutieren:

alte Patienten, Multimorbide, Patienten nach Transplantationen, Patienten mit Infektionskrankheiten, polytraumatisierte oder verbrannte Patienten, Diabetiker und Patienten mit Immundefekten, darunter HIV-Infizierte. Für letztere gilt, daß bei dem jahrelangen Verbleiben der HIV-Infektion in einem inapparenten, präklinischen Stadium durch eine notwendig werdende Operation und Anästhesie die Triggerung zum Übergang in ein höheres Stadium erfolgen könnte.

1971 äußerten Bruce u. Wingard [3] im Zusammenhang mit der anästhesieinduzierten Immunsuppression und der Entwicklung von postoperativen Hepatitiden die Vermutung, daß in manchen Fällen, in denen eine (chronische) Virushepatitis noch von der körpereigenen Abwehr in Schach gehalten wurde, diese nach und wegen einer Anästhesie in eine aktive Hepatitis umschlug, und zwar als Folge des Zusammenbruchs der Abwehrbalance.

Manche Autoren empfehlen die Anwendung von speziellen Untersuchungen, um immunologische Risikopatienten zu identifizieren. Als Screeningverfahren wird ein Stempeltest (Multitest Mérieux) empfohlen, mit dem der Status der zellvermittelten Immunität durch Messung der Reaktion vom verzögerten Typ gegenüber 7 Antigenen erfaßt wird.

Da viele Anästhetika während des Zeitraums ihrer Wirkung die Abwehrsysteme stören und da die sensibelste Phase die Zeitspanne der frühen Keim-

ausbreitung der Metastasenstreuung ist, gilt grundsätzlich: Je kürzer die Operation und Anästhesie dauern, desto geringer ist die Immunsuppression, denn die meisten der beschriebenen negativen Effekte sind schnell reversibel. Daher ist eine den jeweiligen Verhältnissen entsprechende optimale Organisation und Operationsplanung zu fordern.

Eine streßfreie Anästhesie ist nicht nur das subjektiv angenehmste, sondern das auch unter immunologischen Gesichtspunkten objektiv günstigste Verfahren.

Das anästhesiologische Management ist wichtiger als die Auswahl spezieller Medikamente oder Methoden. Unter optimaler Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen kann der Organismus immunologische Defizite bis zu einem gewissen Grad ausgleichen. Möglicherweise ist die Abnahme der postoperativen Infektionsraten der letzten Jahrzehnte mehr auf anästhesiologische Fortschritte zurückzuführen, die zu einer adäquaten Oxygenierung, Ventilation und Gewebepfusion geführt haben, als auf Erkenntnisse von Asepsis und Antisepsis [20].

Infektionskrankheiten stellen einen Immundefekt dar, daher sollten Elektivoperationen, die nicht der Behandlung der zugrunde liegenden Infektion dienen, aufgeschoben werden.

Regionalverfahren reduzieren die körpereigene Streßantwort zuverlässiger als Allgemeinanästhesien. Die Verteilung der Lokalanästhetika ist dabei auf eine kleine Körperregion beschränkt, es kommt in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren nur zu einer geringen systemischen Ausbreitung der Medikamente. Verfahren mit sicherem Effekt bei der Anwendung von kleinen Medikamentenmengen (z.B. Spinalanästhesie oder direkte Nevenblockade) sind immunologisch günstiger als Methoden, bei denen größere Medikamentenmengen eingesetzt werden müssen (z.B. Periduralanästhesie, intravenöse Regionalanästhesie).

Halothan und N₂O beeinflussen möglicherweise mehr als andere Inhalationsanästhetika die Immunkompetenz. Bei Risikopatienten sollte deshalb auf die Kombination beider Gase verzichtet werden, ebenso auf Halothankonzentrationen größer als 1 Vol.-%.

Barbiturate mit Schwefelatomen, wie z.B. Thiopental, können die wichtigen PMN-Funktionen in erheblichem Umfang vermindern; diese Tatsache muß besonders bei der mancherorts geübten Langzeitanwendung berücksichtigt werden.

Die Gabe von Blutbestandteilen (Erythrozytenkonzentrate) scheint günstiger als Vollbluttransfusionen zu sein, da eine geringere Immunisierung durch homologe Antigene stattfindet.

Die Frage nach erweiterter prophylaktischer Antibiotikatherapie in den Risikogruppen sollte gemäß den gültigen Indikationen für einen Antibiotikaeinsatz eher negativ beantwortet werden.

Das Infektionsmonitoring muß jedoch entsprechend intensiv durchgeführt werden, desgleichen die als selbstverständlich zu erachtende Infektionsprophylaxe durch strikte Anwendung der Hygienemaßnahmen, deren wichtigste die Händedesinfektion im Kontakt mit dem Patienten ist. Postoperativ können moderne Verfahren der Infektionsprophylaxe – wie die selektive Darmdekontamination – angewandt werden. Erste Ergebnisse zeigten infektionsverhütende Wirkungen.

Wir danken Herrn Professor Dr. Otto Götze, Vorsteher der Abteilung für Immunologie der Georg-August-Universität, für Durchsicht und Kommentierung des Manuskriptes.

Literatur

- Alexander JW, Dionigi R, Meakins JL (1971) Periodic variation in the antibacterial function of human neutrophils and its relationship to sepsis. *Ann Surg* 173: 206–213
- Brown R, Bancewicz J, Hamid J (1982) Failure of delayed hypersensitivity skin testing to predict postoperative sepsis and mortality. *Br Med J* 284: 851–853
- Bruce DL, Wingard (1971) Anesthesia and the immune response. *Anesthesiology* 34: 271–282
- Burnet FM (1959) The clonal selection theory of acquired immunity. *The Abraham Flexner Lectures*. Vanderbilt University Press, Nashville, 28–36
- Chadbourne TE (1899) Ehter leukocytosis. *Phil Med J* 3: 390–392
- Crozier TA, Beck D, Schuff-Werner P, Kettler D (1987) Veränderte Expression lymphozytärer Oberflächenmarker nach Gabe von Etomidat, Midazolam oder Methohexital. *Anästhesist* 36: 692–695
- Cruse PJE, Foord R (1973) A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 107: 206–210
- Cullen, van Belle G (1975) Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count. *Anesthesiology* 43: 563–569
- Daschner F (1981) Krankenhausinfektionen in einem Universitätsklinikum *DMW* 106: 101–105
- Domke-Opitz I, Kirchner H (1988) Lymphokine und Interferone. *Dtsch Ärztebl* 85: 1752–1754
- Duncan PG, Cullen BF (1977) Neutrophil chemotaxis and anaesthesia. *Br J Anaesth* 49: 345–349
- Duncan PG, Cullen BF, Calverly R, Smith NT, Eger EI, Bone R (1976) Failure of enflurane and halothane anesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers. *Anesthesiology* 45: 661–665
- Fong Y, Moildawer LL, Shires T, Lowry SF (1990) The biologic characteristics of cytokines and their implications in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet* 170: 363–378

14. Fritz KW, Engel E, Lüllwitz E (1987) Immunglobuline unter Anästhesiebedingungen: ihr Verhalten. *Klinikarzt* 16:92–95
15. Frostell C, Blomqvist H, Hedenstierna G, Halbig I, Pieper R (1987) Thoracic and abdominal lymph drainage in relation to mechanical ventilation and PEEP. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:405–412
16. Gelb AW, Lok P et al. (1987) Etomidate reversibly depresses human neutrophil chemiluminescence. *Anesthesiology* 66:60–63
17. Golde DW, Gasson JC (1988) Blutbildende Hormone. *Spektrum der Wissenschaft* 9:70–79
18. Griffith CDM, Kamath B (1986) Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth* 58:540–543
19. Grob P, Holch M, Fierz W, Glinz W, Geroulanos S (1988) Immunodeficiency after major trauma and selective surgery. *Pediatr Infet Dis J* 7:37–42
20. Hunt TK (1981) Surgical wound infections: an overview. *Am J Med* 70:712–718
21. Käbisch S, Zitnik B, Krumholz W, Lohmeyer J, Pralle H, Biscopig J, Hempelmann G (1986) Veränderungen von Lymphozytenpopulationen in Abhängigkeit vom Narkoseverfahren. *Anästh Intensivther Notfallmed* 21:327–332
22. Knudsen F, Klausen NO, Ferguson AH, Pederson JO (1987) In vitro effect of etomidate and thiopental on granulocyte migration. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:93–95
23. Koenig A, Koenig UD, Heicappel R, Stoeckel H (1987) Differences in lymphocyte mitogenic stimulation pattern depending on anaesthesia and operative trauma: I. Halothane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 4 (1):17–24; II. Combined neuroleptanaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 4 (1):25–33
24. Kress HG, Gehrsitz P, Elert O (1987) Predictive value of skin testing, neutrophil migration and C-reactive protein for postoperative infections in cardiopulmonary bypass patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:397–404
25. Krueger JM, Walter J, Dinarello CA, Wolff M, Chedid L (1984) Sleep-promoting effect of endogenous pyrogen (interleukin 1) *Am J Physiol* 246 (Reg Integrat Comp Physiol 15):R994
26. Liebeskind (1991) Pain can kill. *Pain* 44:3–4
27. Mallmann P, Nadstawek J, Lauven M, Koenig A (1988) Veränderungen immunologischer Parameter in-vitro und in vivo durch Midazolam. *Anästh Intensivther Notfallmed* 23:141–144
28. Mathieu A, Mathieu D, Hyslop N (1979) Effects of induction agents and non volatile anesthetics on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes (PMN). *Anesthesiology* 51:56
29. Michie HR, Wilmore DW (1990) Sepsis, signals, and surgical sequelae – a hypothesis. *Arch Surg* 125:531–536
30. Moudgil GC, Allan RB, Russel RJ, Wilkinson PC (1977) Inhibition, by anaesthetic Agents, of human leukocyte locomotion towards chemical attractants. *Br J Anaesth* 49:97–105
31. Moudgil GC, Gordan J, Forrest JB (1984) Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leukocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 31:631–637
32. Nakagawra M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshitake J, Minakami S (1986) Inhibition of superoxide production and Ca²⁺-mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane, and isoflurane. *Anesthesiology* 64:4–12
33. Naspitz CK, Richter M (1968) The action of phythemagglutinin in vivo and in vitro, a review. *Prog Allergy* 12:1–85
34. Nunn JF, O'Morain C (1982) Nitrous oxide decreases motility of human neutrophils in vitro. *Anesthesiology* 56:45–48
35. Nunn JF, Sharp JA, Kimball KL (1970) Reversible effects of an inhalational anesthetic on lymphocyte motility. *Nature* 226:85–86
36. Ogle CK, Ogle JD, Alexander JW (1989) The basics of immunological tests. *JPEN* 13:651–657
37. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC (1993) Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* 54:21–28
38. Parillo JE, Fauci AS (1979) Mechanisms of glucocorticoid actions on immune processes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 19:179–201
39. Park SK, Brody JI, Wallace HA, Blakemore WS (1971) Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* I:53–55
40. Pertilä J, Lehtonen OP, Salo M, Terti R (1986) Effects of coronary bypass surgery under high-dose fentanyl anaesthesia on granulocyte chemiluminescence. *Br J Anaesth* 58:1027–1030
41. Pertilä J, Lilius EM, Salo M (1986) Effects of anaesthesia and surgery on serum opsonic capacity. *Acta Anaesthesiol Scand* 30 (2):173–176
42. Pertilä J, Salo M, Rajamaeki H (1987) Granulocyte microbicidal function in patients undergoing major abdominal surgery under balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 31 (1):100–103
43. Pettingale KW, Al-Affas N, Tee DH et al. (1978) Immunosuppression among anesthesiologists. *Br J Anaesth* 50:73–74
44. Poenam D, Christon NV (1991) Clinical outcome of seriously ill surgical patients with intra-abdominal infection depends on both physiological (APACHE II score) and immunologic (DHT score) alterations. *Ann Surg* 213:130–136
45. Rosenberg SA (1988) Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma *N Engl J Med* 319:1676–1680
46. Rossi F, Della Bianca V, Grzeskowiak M, Zeni L (1986) Mechanisms of oxygen free radicals production in granulocytes. In: Novelli, Ursini (eds) *Oxygen free radicals in shock (Int Workshop, p 15–25)*
47. Rubin G (1904) The influence of alcohol, ether and chloroform on natural immunity in its relation to leucocytosis and phagocytosis. *J Infect Dis* 1:425–427
48. Rübsamen-Waigmann H, Falk S, Sutte HJ (1988) AIDS and Makrophagen. *Therapiewoche* 38:685–686
49. Ryhanen P (1975) Anaesthesia, operative surgery and immune response. *Ann Clin Res [Suppl]* 9:9
50. Salo M, Vapaavuori M (1976) Peripheral blood T- and B-Lymphocytes in operating theatre personnel. *Br J Anaesth* 48:877–880
51. Schleinker HH, Mehrkens M, Wollinsky K, Pohland H (1987) Klinisches Konzept der autologen Transfusion Hämodilution, maschinelle Autotransfusion, Plasmapherese, Eigenblutspende, *Anästh Intensivmed* 28:235–241

52. Schneider H (1988) Das Prämedikationsgespräch – sinnvoll oder nutzlos? *Anästh Intensivmed* 29:299–304
53. Schuff-Werner P, Löhr G, Rauschnig W, Schröder M, Musil J, Nagel GA (1987) Einfluß von Thymostimulin auf die Chemotherapie-induzierte Veränderung der Lymphozytensubpopulationsverteilung. *Onkologie* 10:17–21
54. Shavit Y, Terman GW, Martin FC, Lewis JW, Liebeskind JC, Gale RP (1985) Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer. *J Immunology* 135:834–845
55. Simpson H, Tavadia HB, Fleming K, Hume P, Halberg E, Halberg F (1973) A study to evaluate any circadian rhythm in the reactivity of human lymphocytes to mitogens and antigens. In: Yamamura Y Proceedings of VIII International Congress of Allergology, Tokyo. Excerpta Medica International Congress Series, no. 300. Excerpta Medica Foundation, Amstersam, p 102
56. Snel JJ (1903) Immunität und Narkose. *Berl Klin Wochenschr* 40:212–214
57. Thijs LG, Nuyens JH, Hack CE (1987) Role of complement activation in human sepsis and septic shock. In: Vincent JL Update in intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 55–62
58. Tonnesen E, Hüttel MS, Christensen NJ (1987) Natural killer cell activity in patients undergoing minor gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 4:119–125
59. Welch WD (1981) Halothane reversibly inhibits human neutrophil bacterial killing. *Anesthesiology* 55:650–654
60. Welch WD (1986) Inhibition of neutrophil cidal activity by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 64:1–3
61. Wingard DW, Lang R, Humphrey LJ (1967) Effect of anesthesia on immunity. *J Surg Res* 7:430–439
62. Young JDE, Cohn ZA (1988) Spektrum der Wissenschaft 3:86–92